

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtroze, biconvexe, ronde tablet, bedrukt met 'IL' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Riprazo is 150 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende is gecontroleerd, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg eenmaal daags.

Het antihypertensieve effect is voornamelijk binnen twee weken (85-90%) aanwezig na aanvang van de behandeling met 150 mg eenmaal daags.

Riprazo kan alleen of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt met uitzondering van het gebruik in combinatie met angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARBs) bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Riprazo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Gelijktijdig gebruik van Riprazo met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

Gestoorde leverfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder

De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Riprazo bij kinderen beneden de leeftijd van 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Riprazo dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen te worden ingenomen met Riprazo (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-gp remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Riprazo worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association [NYHA] functionele klasse III-IV).

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moeten men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Riprazo worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de tekenen en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie (bv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) zou na de instelling van een behandeling met Riprazo symptomatische hypotensie kunnen optreden. Deze aandoening moet worden gecorrigeerd voordat Riprazo wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Gestoorte nierfunctie

In klinische onderzoeken werd Riprazo niet onderzocht bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Riprazo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die een verhoogd risico geven op nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was reversibel na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Verhoogde kaliumspiegels in het serum werden waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Nierarteriestenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Riprazo bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Dubbele RAAS-blokkering

De combinatie van aliskiren met ARB's of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Sterke P-glycoproteïne- (P-gp-)remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige dosis bij gezonde proefpersonen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{\max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde proefpersonen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{\max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp-remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

Pompelmoessap/grapefruitsap

Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{\max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastro-intestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Riprazo te worden ingenomen.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

P-gp-interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en gal excretie van aliskiren in preklinische studies. Rifampicine, een P-gp-inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van Riprazo mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp-remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhoudingen kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp-remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties op de P-gp-plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

Matige P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% en 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed te worden verdragen in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp-remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

Geneesmiddelen die invloed hebben op serumkaliumspiegels

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAID's of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARB's of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)

Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren, indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van aliskiren met NSAID's met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Furosemide

Wanneer aliskiren gelijktijdig met furosemide werd toegediend, daalden de AUC en C_{max} van furosemide met respectievelijk 28% en 49%. Het wordt daarom aanbevolen om de effecten te controleren wanneer een behandeling met furosemide wordt ingesteld of aangepast om een mogelijk gebruik van een te kleine hoeveelheid te vermijden tijdens klinische situaties van volumeoverbelasting.

Warfarine

De effecten van Riprazo op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Interacties met voedsel

Van maaltijden (met laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de absorptie van Riprazo aanzienlijk verminderen (zie rubriek 4.2).

Geen interacties

- Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitrat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.
- Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van Riprazo. Wanneer Riprazo met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{max} van Riprazo met 50%. Gelijktijdige toediening van Riprazo had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van Riprazo of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

- De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door Riprazo.

- *CYP450-interacties*

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450-iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450-enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450-iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4-remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-gp-referenties in rubriek 4.5).

- *P-gp-substraten of zwakke P-gp-remmers*

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van Riprazo. Inductoren van P-gp (St. Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van Riprazo kunnen verminderen.

- *Organisch anion-transporterende polypeptide- (OATP-)remmers*

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interactie met pompelmoessap/grapefruitsap).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Riprazo was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS dient Riprazo niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die middelen voorschrijven die een werking hebben op het RAAS moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd adviseren over het mogelijke risico van deze middelen tijdens de zwangerschap. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet dus de behandeling met Riprazo worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk terecht komt. Bij zogende ratten werd Riprazo in de melk uitgescheiden. Het gebruik ervan wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Riprazo heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kan optreden wanneer men met Riprazo wordt behandeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Riprazo is beoordeeld bij meer dan 7.800 patiënten, waarvan er meer dan 2.300 langer dan 6 maanden werden behandeld en meer dan 1.200 langer dan 1 jaar. De incidentie van bijwerkingen toonde geen verband met geslacht, leeftijd, BMI (“body mass index”), ras of etnische afkomst. Ernstige bijwerkingen zijn onder meer anafylactische reacties en angio-oedeem die werden gerapporteerd tijdens de postmarketing fase en kunnen zelden optreden (minder dan 1 geval op 1.000 patiënten. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

Tabel met bijwerkingen:

De bijwerkingen (Tabel 1) worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst wordt vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Anafylactische reacties, overgevoeligheidsreacties
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Hartaandoeningen	
Soms:	Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
Soms:	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	
Soms:	Hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCAR's) inclusief Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties, huiduitslag, pruritus, urticaria
Zelden:	Angio-oedeem, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak:	Hyperkaliëmie
Soms:	Verhoging van leverenzymen
Zelden:	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet, verhoogd creatininegehalte in het bloed

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Tijdens de behandeling met aliskiren traden overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem op. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevalen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens post-marketing ervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumonderzoeken

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van Riprazo. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had Riprazo geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, "high-density" lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumeprocent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere middelen die een werking hebben op het renine-angiotensinesysteem, zoals ACE-remmers en ARBs.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

4.2 Overdosering

Symptomen

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (< 2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem: renineremmer, ATC-code: C09XA02

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van Riprazo in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Riprazo is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van Riprazo hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochlorothiazide – HCTZ) verlaagde Riprazo 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg, ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met Riprazo toegevoegd aan het diureticum hydrochlorothiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine, en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Riprazo veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochlorothiazide. Bij patiënten die niet voldoende reageerden op 5 mg van de calciumkanaalblokker amlodipine had de toevoeging van 150 mg Riprazo een bloeddrukverlagend effect dat vergelijkbaar was met een verhoging van de dosis amlodipine tot 10 mg, maar er was een lagere incidentie van oedeem (2,1% voor 150 mg aliskiren/5 mg amlodipine tegenover 11,2% voor 10 mg amlodipine).

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Bij obese hypertensieve patiënten die niet voldoende reageerden op 25 mg HCTZ leidde een aanvullende behandeling met 300 mg Riprazo tot een verdere bloeddrukdaling die vergelijkbaar was met een aanvullende behandeling met 300 mg irbesartan of 10 mg amlodipine.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met Riprazo werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op ($< 1\%$) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel disfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodelering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie, en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR < 60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Vroegtijdige studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,09 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,97, 1,22, tweezijdig $p=0,17$). Daarboven werd een verhoogd aantal ernstige nevenwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo voor renale complicaties (4,7% versus 3,3%), hyperkaliëmie (36,9% versus 27,1%), hypotensie (18,4% versus 14,6%) en beroerte (2,7% versus 2,0%). Er was een verhoogde incidentie van niet-fatale beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Momenteel zijn gunstige effecten van Riprazo op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging niet bekend.

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Riprazo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de C_{max} met 76% en de AUC_{0-tau} met 67% bij hypertensieve patiënten. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Karakteristieken bij patiënten

Aliskiren is een effectieve antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De AUC is 50 % hoger bij bejaarden (> 65 jaar) dan bij jonge patiënten. Geslacht, gewicht en ras hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aliskiren.

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en C_{\max} van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van Riprazo niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Riprazo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Gelijktijdig gebruik van Riprazo met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{\max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crospovidon
Magnesiumstearaat
Microkristallijn cellulose
Povidon
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Hypromellose
Macrogol
Talk
Zwart ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/Alu/PVC – Alu blisterverpakkingen:

Verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten.

Verpakkingsgrootten met 84 (3x28), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen.

PVC/polychlooruifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:

Verpakkingsgrootten met 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 of 280 tabletten.

Verpakkingsgrootten met 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen.

Verpakkingsgrootten met 56 en 98 (2x49) tabletten zijn geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/001-010
EU/1/07/409/021-030

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2007
Datum van laatste hernieuwing: 24 augustus 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtrode, biconvexe, ovaalvormige tablet, bedrukt met 'IU' op de ene zijde en 'NVR' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Riprazo is 150 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende is gecontroleerd, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg eenmaal daags.

Het antihypertensieve effect is voornamelijk binnen twee weken (85-90%) aanwezig na aanvang van de behandeling met 150 mg eenmaal daags.

Riprazo kan alleen of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt met uitzondering van het gebruik in combinatie met angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARBs) bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Riprazo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Gelijktijdig gebruik van Riprazo met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

Gestoorde leverfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder

De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Riprazo bij kinderen beneden de leeftijd van 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Riprazo dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Pompelmoessap/grapefruitsap dient niet samen te worden ingenomen met Riprazo (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-gp remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ARBs of ACEs is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Riprazo worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (New York Heart Association [NYHA] functionele klasse III-IV).

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, beroerte, hyperkaliëmie en veranderingen van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) werden gemeld bij verzwakte personen, vooral met de combinatie van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door de combinatie van aliskiren met een angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) wordt daarom niet aanbevolen.

Het gebruik van aliskiren in combinatie met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3).

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8).

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Riprazo worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de tekenen en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie (bv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) zou na de instelling van een behandeling met Riprazo symptomatische hypotensie kunnen optreden. Deze aandoening moet worden gecorrigeerd voordat Riprazo wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart.

Gestoorde nierfunctie

In klinische onderzoeken werd Riprazo niet onderzocht bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Riprazo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer aliskiren wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die een verhoogd risico geven op nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bijv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ACE-remmers of ARBs is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was reversibel na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Verhoogde kaliumspiegels in het serum werden waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Nierarteriostenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Riprazo bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriostenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriostenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Dubbele RAAS-blokkering

De combinatie van aliskiren met ARB's of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Sterke P-glycoproteïne- (P-gp-)remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige dosis bij gezonde proefpersonen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{\max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde proefpersonen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{\max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp-remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

Pompelmoessap/grapefruitsap

Toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{\max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door pompelmoessap/grapefruitsap in het gastro-intestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient pompelmoessap/grapefruitsap niet samen met Riprazo te worden ingenomen.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

P-gp-interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en gal excretie van aliskiren in preklinische studies. Rifampicine, een P-gp-inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van Riprazo mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp-remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhoudingen kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp-remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties op de P-gp-plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

Matige P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% en 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed te worden verdragen in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp-remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

Geneesmiddelen die invloed hebben op serumkaliumspiegels

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAID's of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht. De combinatie van aliskiren met ARB's of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)

Zoals met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken kunnen NSAID's het antihypertensieve effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren, indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van aliskiren met NSAID's met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

Furosemide

Wanneer aliskiren gelijktijdig met furosemide werd toegediend, daalden de AUC en C_{max} van furosemide met respectievelijk 28% en 49%. Het wordt daarom aanbevolen om de effecten te controleren wanneer een behandeling met furosemide wordt ingesteld of aangepast om een mogelijk gebruik van een te kleine hoeveelheid te vermijden tijdens klinische situaties van volumeoverbelasting.

Warfarine

De effecten van Riprazo op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

Interacties met voedsel

Van maaltijden (met laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de absorptie van Riprazo aanzienlijk verminderen (zie rubriek 4.2).

Geen interacties

- Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitrat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.
- Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van Riprazo. Wanneer Riprazo met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{max} van Riprazo met 50%. Gelijktijdige toediening van Riprazo had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van Riprazo of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.

- De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door Riprazo.

- *CYP450-interacties*

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450-iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450-enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450-iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4-remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-gp-referenties in rubriek 4.5).

- *P-gp-substraten of zwakke P-gp-remmers*

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van Riprazo. Inductoren van P-gp (St. Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van Riprazo kunnen verminderen.

- *Organisch anion-transporterende polypeptide- (OATP-)remmers*

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interactie met pompelmoessap/grapefruitsap).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Riprazo was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere middelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS dient Riprazo niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet bij vrouwen die van plan zijn zwanger te worden. Het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die middelen voorschrijven die een werking hebben op het RAAS moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd adviseren over het mogelijke risico van deze middelen tijdens de zwangerschap. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling moet dus de behandeling met Riprazo worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren in de moedermelk terechtkomt. Bij zogende ratten werd Riprazo in de melk uitgescheiden. Het gebruik ervan wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Riprazo heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kan optreden wanneer men met Riprazo wordt behandeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Riprazo is beoordeeld bij meer dan 7.800 patiënten, waarvan er meer dan 2.300 langer dan 6 maanden werden behandeld en meer dan 1.200 langer dan 1 jaar. De incidentie van bijwerkingen toonde geen verband met geslacht, leeftijd, BMI (“body mass index”), ras of etnische afkomst. Ernstige bijwerkingen zijn onder meer anafylactische reacties en angio-oedeem die werden gerapporteerd tijdens de postmarketing fase en kunnen zelden optreden (minder dan 1 geval op 1.000 patiënten). De meest voorkomende bijwerking is diarree.

Tabel met bijwerkingen:

De bijwerkingen (Tabel 1) worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst wordt vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Anafylactische reacties, overgevoelighedsreacties
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Hartaandoeningen	
Soms:	Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
Soms:	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	
Soms:	Hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak:	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCAR's) inclusief Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN) en orale mucosale reacties, huiduitslag, pruritus, urticaria
Zelden:	Angio-oedeem, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	Acuut nierfalen, nierfunctiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak:	Hyperkaliëmie
Soms:	Verhoging van leverenzymen
Zelden:	Verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagd hematocriet, verhoogd creatininegehalte in het bloed

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Tijdens de behandeling met aliskiren traden overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem op. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoelighedsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevalen van angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Een aantal van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS blokkers (ACE-remmers of ARBs).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens post-marketing ervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde tekenen optreden die een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem doen vermoeden (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumonderzoeken

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van Riprazo. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had Riprazo geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, "high-density" lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumeprocent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere middelen die een werking hebben op het renine-angiotensinesysteem, zoals ACE-remmers en ARBs.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen. De combinatie van aliskiren met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en wordt niet aanbevolen bij andere patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4, en 5.1).

4.2 Overdosering

Symptomen

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering is hypotensie, als gevolg van het antihypertensieve effect van aliskiren.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (< 2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem: renineremmer, ATC-code: C09XA02

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere middelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van Riprazo in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Riprazo is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van Riprazo hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochlorothiazide – HCTZ) verlaagde Riprazo 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg, ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met Riprazo toegevoegd aan het diureticum hydrochlorothiazide, de calciumkanaalblokker amlodipine, en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Riprazo veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochlorothiazide. Bij patiënten die niet voldoende reageerden op 5 mg van de calciumkanaalblokker amlodipine had de toevoeging van 150 mg Riprazo een bloeddrukverlagend effect dat vergelijkbaar was met een verhoging van de dosis amlodipine tot 10 mg, maar er was een lagere incidentie van oedeem (2,1% voor 150 mg aliskiren/5 mg amlodipine tegenover 11,2% voor 10 mg amlodipine).

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Bij obese hypertensieve patiënten die niet voldoende reageerden op 25 mg HCTZ leidde een aanvullende behandeling met 300 mg Riprazo tot een verdere bloeddrukdaling die vergelijkbaar was met een aanvullende behandeling met 300 mg irbesartan of 10 mg amlodipine.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met Riprazo werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op ($< 1\%$) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel disfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodelering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie, en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. Vroegtijdige studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,09 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,97, 1,22, tweezijdig $p=0,17$). Daarboven werd een verhoogd aantal ernstige nevenwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo voor renale complicaties (4,7% versus 3,3%), hyperkaliëmie (36,9% versus 27,1%), hypotensie (18,4% versus 14,6%) en beroerte (2,7% versus 2,0%). Er was een verhoogde incidentie van niet-fatale beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Momenteel zijn gunstige effecten van Riprazo op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging niet bekend.

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Riprazo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de C_{max} met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de C_{max} met 76% en de AUC_{0-tau} met 67% bij hypertensieve patiënten. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en C_{max} . Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Karakteristieken bij patiënten

Aliskiren is een effectieve antihypertensieve behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De AUC is 50 % hoger bij bejaarden (> 65 jaar) dan bij jonge patiënten. Geslacht, gewicht en ras hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aliskiren.

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en C_{max} van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van Riprazo niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Riprazo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Gelijktijdig gebruik van Riprazo met ARBs of ACE-remmers is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crospovidon
Magnesiumstearaat
Microkristallijn cellulose
Povidon
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Hypromellose
Macrogol
Talk
Zwart ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/Alu/PVC – Alu blisterverpakkingen:

Verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten.

Verpakkingsgrootten met 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen.

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:

Verpakkingsgrootten met 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 of 280 tabletten.

Verpakkingsgrootten met 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen.

Verpakkingsgrootten met 56 en 98 (2x49) tabletten zijn geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/011-020
EU/1/07/409/031-040

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2007
Datum van laatste hernieuwing: 24 augustus 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om het geneesmiddelenbewakingssysteem uit te voeren, zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend binnen 1 maand na de beslissing van het Comité over de hernieuwingsprocedure. Het RMP dient het volgende te bevatten:

- deadlines voor het indienen van de APOLLO studieresultaten;
- een beschrijving en tijdslijnen van de nieuwe studie ter vervanging van APOLLO en opgezet ter verduidelijking van de werkzaamheid en veiligheid bij ouderen, met gastro-intestinale kanker als een vooraf gespecificeerd eindpunt;
- tijdslijnen voor het indienen van verdere gegevens over gevallen van colorectale hyperplasie uit de ALTITUDE studie;
- een verplichting om het finale studierapport in te dienen van de epidemiologische studie naar ischemische colitis;
- een beschrijving en tijdslijnen van de nieuwe observationele studie naar de incidentie van colorectale hyperplasie bij patiënten die behandeld worden met aliskiren.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelen Bureau.

PSUR's

De PSUR-cyclus van het geneesmiddel dient een jaar cyclus te volgen totdat de CHMP hierover anders beslist.

- **VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **VERPLICHTING VOOR DE UITVOERING VAN VOORWAARDEN NA TOEKENNING VAN DE VERGUNNING**

De vergunninghouder zal aan de volgende voorwaarden moeten voldoen binnen de vastgestelde periode:

Omschrijving	Vervaldatum/ deadline
De vergunninghouder moet de finale resultaten en het studierapport voor de actieve behandelingsfase van de ALTITUDE studie indienen wanneer deze beschikbaar zijn.	31 juli 2012
De vergunninghouder moet een aangepast risk management plan (RMP) indienen dat nauwkeurig alle veiligheidsproblemen, de geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en de interventies beschrijft, ontwikkeld om de risico's te identificeren, te beschrijven, te voorkomen of te minimaliseren binnen 1 maand na de beslissing van het Comité over de hernieuwingsprocedure (EMA/H/C/853/R/068). Het RMP dient het volgende te bevatten: <ul style="list-style-type: none">- deadlines voor het indienen van de APOLLO studieresultaten;- een beschrijving en tijdslijnen van de nieuwe studie ter vervanging van APOLLO en opgezet ter verduidelijking van de werkzaamheid en veiligheid bij ouderen, met gastro-intestinale kanker als een vooraf gespecificeerd eindpunt;- tijdslijnen voor het indienen van verdere gegevens over gevallen van colorectale hyperplasie uit de ALTITUDE studie;- een verplichting om het finale studierapport in te dienen van de epidemiologische studie naar ischemische colitis;- een beschrijving en tijdslijnen van de nieuwe observationele studie naar de incidentie van colorectale hyperplasie bij patiënten die behandeld worden met aliskiren.	Binnen een maand na de beslissing van het Comité van de renewal procedure

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/001	7 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/002	14 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/003	28 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/004	30 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/005	50 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/006	56 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/008	90 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Riprazo 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PCTFE/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/021	14 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/022	28 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/023	30 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/024	50 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/025	56 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/026	56 filmomhulde tabletten (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/409/027	90 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/028	98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Riprazo 150 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING
BLISTERVERPAKKING (KALENDER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
28 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/007	84 filmomhulde tabletten (3x28)
EU/1/07/409/009	98 filmomhulde tabletten (2x49)
EU/1/07/409/010	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Riprazo 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/007	84 filmomhulde tabletten (3x28)
EU/1/07/409/009	98 filmomhulde tabletten (2x49)
EU/1/07/409/010	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Riprazo 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PCTFE/PVC BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/029	98 filmomhulde tabletten (2x49) (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/409/030	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Riprazo 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (MET BLAUW KADER) MET PCTFE/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 150 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/029	98 filmomhulde tabletten (2x49) (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/409/030	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Riprazo 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PA/ALU/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/011	7 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/012	14 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/013	28 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/014	30 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/015	50 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/016	56 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Riprazo 300 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**VOUWDOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING MET PCTFE/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/031	14 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/032	28 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/033	30 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/034	50 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/035	56 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/036	56 filmomhulde tabletten (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/409/037	90 filmomhulde tabletten
EU/1/07/409/038	98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Riprazo 300 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING
BLISTERVERPAKKING (KALENDER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PA/ALU/PVC BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
28 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
30 filmomhulde tabletten
Onderdeel van multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/017	84 filmomhulde tabletten (3x28)
EU/1/07/409/018	90 filmomhulde tabletten (3x30)
EU/1/07/409/019	98 filmomhulde tabletten (2x49)
EU/1/07/409/020	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Riprazo 300 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (MET BLAUW KADER) MET PA/ALU/PVC/BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 28 tabletten bevatten.
90 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 3 verpakkingen die elk 30 tabletten bevatten.
98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/017	84 filmomhulde tabletten (3x28)
EU/1/07/409/018	90 filmomhulde tabletten (3x30)
EU/1/07/409/019	98 filmomhulde tabletten (2x49)
EU/1/07/409/020	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Riprazo 300 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)
MET PCTFE/PVC BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
49 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/039	98 filmomhulde tabletten (2x49) (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/409/040	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Riprazo 300 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (MET BLAUW KADER) MET PCTFE/PVC
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riprazo 300 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
98 filmomhulde tabletten
Multiverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/409/039	98 filmomhulde tabletten (2x49) (geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking)
EU/1/07/409/040	280 filmomhulde tabletten (20x14)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Riprazo 300 mg

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Riprazo 150 mg filmomhulde tabletten

Aliskiren

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Riprazo tabletten bevatten een werkzame stof die aliskiren wordt genoemd. Aliskiren behoort tot een geneesmiddelenklasse die reninerremmers wordt genoemd. Riprazo helpt een hoge bloeddruk te verlagen bij volwassen patiënten. Reninerremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen, waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen waardoor de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Als u denkt dat u mogelijk allergisch bent, vraag dan uw arts om advies.
- als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, de handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt.
 - erfelijk angio-oedeem.
 - angio-oedeem zonder enige bekende oorzaak.
- tijdens de laatste 6 maanden van de zwangerschap of als u borstvoeding geeft, zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding".

- als u ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis), itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen) of kinidine (een geneesmiddel om het hartritme te verbeteren) gebruikt.
- als u diabetes mellitus heeft of een gestoorde nierfunctie en u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine-II-receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u plaspillen (diuretica) gebruikt.
- als u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine-II-receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of Riprazo geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren.
- als u reeds angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit gebeurt, stop dan de inname van Riprazo en neem contact op met uw arts.
- als u een stenose heeft van een renale arterie (een vernauwing van bloedvaten naar één of beide nieren).
- als u ernstig congestief hartfalen heeft (een aandoening van het hart waarbij het hart niet voldoende bloed kan rondpompen in het lichaam).

Riprazo Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Riprazo bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Oudere patiënten

Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder geeft de dosis van 300 mg geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Riprazo nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Riprazo niet als u ciclosporine gebruikt (een geneesmiddel dat bij transplantatie wordt gebruikt om afstoting van een orgaan te voorkomen of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis), itraconazol (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen) of kinidine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het hartritme te verbeteren).

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet wijzigen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen. Dit zijn kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen.
- furosemide, een plaspil.
- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine-II-receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen.
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren of om angina pectoris te behandelen.
- bepaalde pijnstillers die niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) worden genoemd.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent of als u borstvoeding geeft (zie rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?"). Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk stoppen het te gebruiken en met uw arts overleggen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan er voor zorgen dat u zich duizelig voelt. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Voordat u een voertuig bestuurt, machines gebruikt of andere activiteiten uitoefent die concentratie vereisen, moet u ervoor zorgen dat u weet hoe u op de effecten van Riprazodit geneesmiddel reageert.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Personen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de tekenen van het probleem. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

De gebruikelijke aanvangsdosis is één tablet van 150 mg eenmaal daags. Het bloeddrukverlagend effect is aanwezig binnen twee weken na het begin van de behandeling.

Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, is het mogelijk dat uw arts u een hogere dosis van één tablet van 300 mg per dag voorschrijft. Uw arts kan Riprazo samen met andere geneesmiddelen voorschrijven die gebruikt worden om een hoge bloeddruk te behandelen.

Toedieningswijze

Het wordt aanbevolen dat u de tabletten met water inneemt. U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel Riprazo tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis Riprazo in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

Enkele patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*). **Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen:**

Ernstige allergische reactie, met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, zwelling van het gezicht of lippen of tong, moeilijkheden om te ademen, duizeligheid.

Mogelijke bijwerkingen:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers): Diarree, gewrichtspijn (artralgie), hoge kaliumspiegel in het bloed, duizeligheid.

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers): Huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder), nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie), gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem), ernstige huidreacties (toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts), lage bloeddruk, hartkloppingen, hoesten, jeuk, jeukende huiduitslag (urticaria), verhoogde leverenzymen.

Zelden (komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers): Ernstige allergische reactie (anafylactische reactie), allergische reacties (overgevoeligheid) en angio-oedeem (met klachten zoals problemen om te ademen, te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid), stijging van het creatininegehalte in het bloed, rode huid (erytheem).

Als een van deze u ernstig treft, neem dan contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Riprazo.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aliskiren (als hemifumaraat) 150 mg.
- De andere stoffen in dit middel zijn crospovidon, hypromellose, magnesiumstearaat, macrogol, microkristallijne cellulose, povidon, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, talk, titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Riprazo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Riprazo 150 mg filmomhulde tabletten is een lichtroze, biconvexe, ronde tablet met 'IL' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde.

Riprazo is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten. Verpakkingen met 84 (3x28), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tel/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Riprazo 300 mg filmomhulde tabletten

Aliskiren

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Riprazo tabletten bevatten een werkzame stof die aliskiren wordt genoemd. Aliskiren behoort tot een geneesmiddelenklasse die reninerremmers wordt genoemd. Riprazo helpt een hoge bloeddruk te verlagen bij volwassen patiënten. Reninerremmers verminderen het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen, waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen waardoor de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Als u denkt dat u mogelijk allergisch bent, vraag dan uw arts om advies.
- als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, de handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt.
 - erfelijk angio-oedeem.
 - angio-oedeem zonder enige bekende oorzaak.
- tijdens de laatste 6 maanden van de zwangerschap of als u borstvoeding geeft, zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding".

- als u ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis), itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen) of kinidine (een geneesmiddel om het hartritme te verbeteren) gebruikt.
- als u diabetes mellitus heeft of een gestoorde nierfunctie en u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine-II-receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u plaspillen (diuretica) gebruikt.
- als u behandeld wordt met één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine-II-receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.
- als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of Riprazo geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren.
- als u reeds angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit gebeurt, stop dan de inname van Riprazo en neem contact op met uw arts.
- als u een stenose heeft van een renale arterie (een vernauwing van bloedvaten naar één of beide nieren).
- als u ernstig congestief hartfalen heeft (een aandoening van het hart waarbij het hart niet voldoende bloed kan rondpompen in het lichaam).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Riprazo bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Oudere patiënten

Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder geeft de dosis van 300 mg geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Riprazo nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Riprazo niet als u ciclosporine gebruikt (een geneesmiddel dat bij transplantatie wordt gebruikt om afstoting van een orgaan te voorkomen of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis), itraconazol (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen) of kinidine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het hartritme te verbeteren).

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet wijzigen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen. Dit zijn kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen.
- furosemide, een plaspil.
- één van de volgende klassen van geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een “angiotensineconverterend enzymremmer” zoals enalapril, lisinopril, ramipril enz.
 - of
 - een “angiotensine-II-receptorblokker” zoals valsartan, telmisartan, irbesartan enz.

- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om schimmelinfecties te behandelen.
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren of om angina pectoris te behandelen.
- bepaalde pijnstillers die niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) worden genoemd.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent of als u borstvoeding geeft (zie rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken"). Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk stoppen het te gebruiken en met uw arts overleggen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan er voor zorgen dat u zich duizelig voelt. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Voordat u een voertuig bestuurt, machines gebruikt of andere activiteiten uitoefent die concentratie vereisen, moet u ervoor zorgen dat u weet hoe u op de effecten van dit geneesmiddel reageert.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Personen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de tekenen van het probleem. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

De gebruikelijke aanvangsdosis is één tablet van 150 mg eenmaal daags. Het bloeddrukverlagend effect is aanwezig binnen twee weken na het begin van de behandeling.

Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, is het mogelijk dat uw arts u een hogere dosis van één tablet van 300 mg per dag voorschrijft. Uw arts kan Riprazo samen met andere geneesmiddelen voorschrijven die gebruikt worden om een hoge bloeddruk te behandelen.

Toedieningswijze

Het wordt aanbevolen dat u de tabletten met water inneemt. U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet dit geneesmiddel niet innemen samen met pompelmoessap/grapefruitsap.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel Riprazo tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis Riprazo in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

Enkele patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen (*komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*). **Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen:**

Ernstige allergische reactie, met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, zwelling van het gezicht of lippen of tong, moeilijkheden om te ademen, duizeligheid.

Mogelijke bijwerkingen:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers): Diarree, gewrichtspijn (artralgie), hoge kaliumspiegel in het bloed, duizeligheid.

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers): Huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder), nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie), gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem), ernstige huidreacties (toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts), lage bloeddruk, hartkloppingen, hoesten, jeuk, jeukende huiduitslag (urticaria), verhoogde leverenzymen.

Zelden (komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers): Ernstige allergische reactie (anafylactische reactie), allergische reacties (overgevoeligheid) en angio-oedeem (met klachten zoals problemen om te ademen, te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gelaat, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid), stijging van het creatininegehalte in het bloed, rode huid (erytheem).

Als een van deze u ernstig treft, neem dan contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Riprazo.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aliskiren (als hemifumaraat) 300 mg.
- De andere stoffen in dit middel zijn crospovidon, hypromellose, magnesiumstearaat, macrogol, microkristallijne cellulose, povidon, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, talk, titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Riprazo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Riprazo 300 mg filmomhulde tabletten is een lichtrode, biconvexe, ovaalvormige tablet met 'IU' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde.

Riprazo is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten met 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten. Verpakkingen met 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) of 280 (20x14) tabletten zijn multiverpakkingen. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tel/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).